

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ena Marjanović**

**Epidemiološka i klinička obilježja  
bolesnika sa strongiloidozom  
liječenih u Klinici za infektivne  
bolesti „Dr. Fran Mihaljević“**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za infekcije probavnog trakta Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom doc. dr. sc. Mirjane Balen Topić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## Popis kratica

BiH – Bosna i Hercegovina

ELISA – enzimsko vezani imunoapsorbirajući esej (od engl. naziva *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

HIV – virus humane imunodeficijencije

HTLV-1 – humani T-limfotropni virus tip 1

IgE – imunoglobulin E

IVD-ELISA – in vitro dijagnostički enzimsko vezani imunoapsorbirajući esej (od engl. naziva *In Vitro Diagnostic Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

NHL – non-Hodgkin limfom

PCR – lančana reakcija polimerazom (od engl. naziva *Polymerase Chain Reaction*)

PHD – patohistološka dijagnoza

R-CHOP – rituksimab, ciklofosamid, hidroksidaunorubicin, vinkristin, prednizolon

TDD – tri dnevne doze

TNF – čimbenik tumorske nekroze (od engl. naziva *Tumor Necrosis Factor*)

## Sadržaj

1	Sažetak.....	v
2	Summary .....	vi
3	Uvod .....	1
3.1	Epidemiologija .....	1
3.2	Životni ciklus .....	2
3.3	Kliničke manifestacije.....	3
3.3.1	Akutna primoinfekcija .....	3
3.3.2	Kronična infekcija.....	3
3.3.3	Hiperinfekcija i diseminirana infekcija.....	4
3.4	Dijagnostika .....	5
3.5	Liječenje .....	6
4	Hipoteza .....	7
5	Ciljevi i svrha rada .....	7
6	Ispitanici i metode .....	8
6.1	Oblikovanje i etički aspekti istraživanja .....	8
6.2	Ispitanici.....	8
6.3	Metode.....	9
6.4	Statistička obrada podataka .....	11
6.5	Definicije .....	11
7	Rezultati.....	12
8	Rasprava .....	25
9	Zaključci.....	31
10	Zahvale .....	32
11	Literatura .....	33
12	Životopis .....	41

# 1 Sažetak

## **Epidemiološka i klinička obilježja bolesnika sa strongiloidozom liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“**

**Ena Marjanović**

**Uvod:** Infekcija oblicem *Strongyloides stercoralis* česta je u tropskim i suptropskim područjima, a sporadična u krajevima s umjerenom klimom. Najčešće je asimptomatskog ili blagog tijeka te može nedijagnosticirana perzistirati u domaćinu desetljećima, no u uvjetima imunosupresije može uzrokovati i fatalnu bolest. U Europi su epidemiološka i klinička obilježja bolesti slabo istražena, a u Hrvatskoj istraživanje dosad nije rađeno.

**Cilj:** Odrediti epidemiološka i klinička obilježja bolesnika liječenih od strongiloidoze.

**Ispitanici i metode:** Retrospektivno deskriptivno istraživanje na bolesnicima oba spola i svih dobi liječenih zbog strongiloidoze u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u razdoblju od 01.01.2010. do 31.03.2019. Podatci su statistički obrađeni.

**Rezultati:** Od 65 bolesnika, bolest je u 83,1% dokazana nekom od direktnih metoda a u 16,9% samo serološki. U promatranom razdoblju je broj bolesnika bio u značajnom porastu ( $P=0,013$ ). Muškarci su činili 60% uzorka, 78,5 % bolesnika je bilo dobi 50-79 g. (raspon 17-82 g.; prosjek: 62 g.). Klinički se bolest prezentirala kao: asimptomatska eozinofilija (41,5%), kronična simptomatska bolest (33,9%), preplavljujuća strongiloidoza (6,1%), akutna primoinfekcija (18,5%). 20 bolesnika (30,8%) je bilo imunosuprimirano (45% kortikosteroidi, 20% citostatici, 35% teže kronične bolesti); od njih je četvero (20%) razvilo hiperinfekciju, a dvoje (10%) umrlo. 71,7% bolesnika je inicijalno liječeno albendazolom, po 13,3% ivermektinom i tiabendazolom, 1,7% mebendazolom. U 9,2% bolesnika je liječenje ponavljano. Razlika stopa izlječenja albendazolom vs. ivermektinom nije bila statistički značajna (kontrola nakon liječenja nije učinjena u 48,8% liječenih albendazolom i 25% liječenih ivermektinom) ( $p=0,0878$ ).

**Zaključci:** Strongiloidoza jest recentno endemična bolest u kontinentalnoj Hrvatskoj te se preporuča provoditi probir prije uvođenja imunosupresije i u davatelja organa. Udio hiperinfekcija u imunosuprimiranih i njihova stopa smrti odgovara do sada objavljenima.

**Ključne riječi:** *Strongyloides stercoralis*, Hrvatska, epidemiologija, klinička slika

## 2 Summary

### **Epidemiological and clinical findings in patients with strongyloidiasis treated in the University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“**

**Ena Marjanović**

**Background:** Infection with helminth *Strongyloides stercoralis* is common in tropics and subtropics, whereas in temperate zones it occurs sporadically. Chronic infection is mostly asymptomatic or mild and may persist for decades undiagnosed. However, in immunosuppressed hosts it can have a fatal outcome. Epidemiological and clinical features of the disease in Europe are not well studied and there has been no study in Croatia up to this point.

**Objective:** To determine epidemiological and clinical features of patients with strongyloidiasis.

**Patients and methods:** Retrospective descriptive study that included patients of both genders and all age groups treated for strongyloidiasis from January 1<sup>st</sup> 2010 to May 31<sup>st</sup> 2019 at University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb. Statistical analysis was done.

**Results:** Among 65 patients, diagnosis was made by direct method in 83.1% and by serology in 16.9%. The number of patients significantly increased over the study period ( $p=0.013$ ). 60% were men. 78.5% were aged 50-79 (range 17-82 y.; average: 62 y.). Clinical presentations were asymptomatic eosinophilia (41.5%), chronic symptomatic disease (33.9%), hyperinfection (6.1%) and acute primoinfection (18.5%). 20 patients (30.8%) were immunosuppressed (45% corticosteroids, 20% cytostatic drugs, 35% immunodebilitating illness). Among those, 20% developed hyperinfection and 10% died. 71.7% were initially treated with albendazole, 13.3% with thiabendazole, 13.3% with ivermectin, 1.7% with mebendazole. 9.2% of the patients received repeated treatment. There was no significant difference in the cure rate for albendazole and ivermectin (no follow-up in 48.8% of albendazole and in 25% of ivermectin group) ( $p=0.0878$ ).

**Conclusions:** Strongyloidiasis is recently an endemic disease in continental Croatia, therefore patients undergoing immunosuppression and organ donors should be screened. The hyperinfection rate and associated mortality rate are as described in the literature.

**Key words:** *Strongyloides stercoralis*, Croatia, epidemiology, clinical features

### 3 Uvod

Strongiloidoza je parazitarna bolest uzrokovana infekcijom oblicem *Strongyloides stercoralis*. Vrlo je česta u tropskim i suptropskim područjima, dok se u krajevima s umjerenom klimom nalazi sporadično. Uglavnom uzrokuje asimptomatske ili blage infekcije, parazitirajući dugotrajno i nezapaženo, no u imunosuprimiranih bolesnika može uzrokovati preplavlivanje parazitima i njihovu diseminaciju u organizmu s potencijalno fatalnim ishodom.

Epidemiološka i klinička obilježja strongiloidoze u Europi su slabo istražena, a do sada u Republici Hrvatskoj istraživanje na tu temu nije rađeno.

#### 3.1 Epidemiologija

Strongiloidoza je prisutna gotovo u cijelom svijetu – endemična je u ruralnim tropskim i suptropskim krajevima te u određenim ograničenim područjima umjerene klime – u jugoistočnom SAD-u, južnoj Europi, Australiji i Japanu. Preciznih podataka o prevalenciji infekcije nema. U tropima i suptropima infekcija se nalazi u 10-40% stanovništva, s najvišim prevalencijama u zemljama s lošim životnim uvjetima. U krajevima s umjerenom klimom bolest se povremeno dijagnosticira u osoba koje su profesionalno izložene kontaktu s tlom, a visoka prevalencija je opisana među skupinama ljudi koji su boravili u endemskim područjima poput imigranata, izbjeglica, putnika i vojnika. (1)

Grupiranje slučajeva oboljenja opisano je u institucijama za dugoročno zbrinjavanje (2). Primatelji solidnih organa spadaju u rizičnu skupinu za razvoj strongiloidoze zbog moguće prisutnosti latentne infekcije u donora organa ukoliko su boravili u endemskom području (3).

### 3.2 Životni ciklus

Životni ciklus *S. stercoralis* je kompleksan i poseban po tome što se može u potpunosti odvijati u toplom i vlažnom tlu, unutar domaćina ili kombinirano – dijelom u okolišu, a dijelom u domaćinu. Infekcija *S. stercoralis* započinje kontaktom kože ili sluznice s tlom ili drugim materijalom kontaminiranim ljudskim fecesom, a u kojem su prisutne infektivne ličinke. Ličinke prodiru kroz kožu te migriraju krvlju i limfnim putevima do plućnih alveola, odakle ulaze u traheobronhalno stablo, ascendiraju i bivaju progutane u probavni sustav. Proces migracije traje 18-28 dana. Infektivne su isključivo ženke koje sazrijevaju u odrasle poluprozirne, bezbojne oblike veličine oko 2,2 mm te se nastanjuju u sluznici i podsluznici duodenuma te gornjeg dijela jejunuma gdje partenogenetski stvaraju jajašca. Iz jajašaca se razvijaju neinfektivne rabditiformne ličinke veličine 250-300 µm koje ulaze u lumen crijeva te se izbacuju fecesom. U pogodnom tlu pri toplim i vlažnim uvjetima te se ličinke razvijaju u infektivne filariformne oblike (550 µm) sposobne za penetraciju kože i nastavak životnog ciklusa unutar domaćina ili u odrasle jedinke koje se pare i stvaraju nove rabditiformne ličinke te tako zatvaraju životni ciklus u okolišu, izvan domaćina. (4)

Kao što je već navedeno, posebnost *S. stercoralis* u odnosu na ostale oblike je u mogućnosti dovršavanja životnog ciklusa parazita bez napuštanja domaćina. Dio rabditiformnih ličinki prelazi u infektivni oblik u crijevima te prodiere kroz sluznicu kolona ili kožu perianalnog područja, ponovno migrira kroz organizam i vraća se u crijeva. Kompetentan imunosni sustav može održavati broj parazita niskim, a ovakva autoinfekcija omogućuje praktički neograničeno dugo parazitiranje u domaćinu. Primjer su ratni veterani koji su boravili u endemskim područjima prije više od 60 godina (5). U imunosuprimiranih osoba, prvenstveno onih pod terapijom kortikosteroidima, može doći do ubrzanog razmnožavanja i velikog porasta broja parazita, što uzrokuje hiperinfekciju i diseminiranu bolest.



### 3.3 Kliničke manifestacije

#### 3.3.1 Akutna primoinfekcija

Prodor ličinki kroz kožu može uzrokovati lokalizirani osip na mjestu ulaska, najčešće na stopalima („ground itch“ u literaturi). Moguća je upalna reakcija s edemom, urtikarijalnim ili serpiginoznim osipom, petehijama, jakim svrbežom. Tokom migracije larvi kroz pluća može doći do neproduktivnog kašlja, nadražaja ždrijela, dispneje i zvižduka te se javlja eozinofilija u perifernoj krvi. Ponekad se javlja Loefflerov sindrom – sindrom eozinofilne pneumonije, često s migrirajućim mrljastim infiltratima na rentgenskoj snimci pluća. Dospijeće larvi u probavni sustav uzrokuje bolove u gornjem abdomenu i proljev, rijetko i povraćanje i znakove opstrukcije ili krvarenja iz probavne cijevi. (6)

#### 3.3.2 Kronična infekcija

Pri kroničnoj infekciji obično nema izraženih simptoma; javljaju se samo povremene blage gastrointestinalne, plućne ili kožne tegobe. Periferna eozinofilija može biti jedini znak infekcije. Iako u pravilu ima nisku prediktivnu vrijednost za infekcije oblicima, u strongiloidoze je eozinofilija češća nego u ostalih crijevnih parazitoza, vjerojatno zbog infestacije podsluznice. Uz to je često povišena razina serumskog IgE. (7)

Ponekad se u kronično inficiranih bolesnika javlja epigatrična bol, anoreksija, mučnina, povraćanje i proljev; bol često nalikuje na onu u duodenalnog ulkusa, no uzimanje hrane je pogoršava (6). Kod velikog broja parazita moguć je kronični enterokolitis s malapsorpcijom (8).

Osim već navedenih simptoma pri migraciji ličinki kroz pluća (vidi 3.3.1), u nekih se pacijenata opetovano javlja blagi pneumonitis i vrućica, često bez incijalne eozinofilije te se ponekad zamijeni s rekurentnom bakterijskom pneumonijom (6). Također je moguća pojava simptoma astme koja se paradoksalno pogoršava nakon uzimanja kortikosteroida (9,10).

Na koži se može javiti patognomoničan osip, „larva currens“. Vjerojatno se radi o alergijskoj reakciji na ličinke koje migriraju, a manifestira se serpiginoznim ili linearnim urtikama

koje napreduju 5-15 cm/h te brzo nestaju nakon prolaska ličinke (6). Od ostalih manifestacija, moguća je kronična urtikarija ili pruritus (11, 12).

### 3.3.3 Hiperinfekcija i diseminirana infekcija

Uz suprimiran stanični imunitet, paraziti se mogu neometano vrlo brzo razmnožavati u domaćinu te postići vrlo visok broj u crijevima i plućima. Ličinke mogu krvlju dospjeti do gotovo svih organa i uzrokovati njihovo zatajenje ili sekundarno septički šok (13). Ukoliko se radi o masivnoj migraciji ličinki njihovom uobičajenom rutom kroz organizam govorimo o hiperinfekciji, a ukoliko se ličinke nađu u dijelovima tijela kojima uobičajeno ne prolaze (npr. mozak) govorimo o diseminiranoj infekciji. Pri prodoru kroz crijevnu stijenku, ličinke mogu na površini svog tijela u krvotok unositi mikroorganizme koji su dio crijeвне flore, pri čemu nastaje sekundarna bakterijemija (ili kandidemija) s posljedičnom gram-negativnom sepsom (14,15). Eozinofilija u perifernoj krvi ne mora biti prisutna zbog superponirane bakterijske infekcije ili administracije kortikosteroida (16-18)

Rjeđe kliničke manifestacije tijekom hiperinfekcije strongiloidima mogu biti razvoj ileusa ili ulceracija i perforacije s peritonitisom i sepsom (19,20). Također, hiperinfekcija se može manifestirati pneumonitisom s edemom i krvarenjima, restriktivnom bolešću pluća i plućnom embolijom te, u rijetkim slučajevima, naseljavanjem odraslih jedinki i izlijevanjem ličinki u traheobronhalnom stablu, što je praćeno bronhospazmom (21-23). Uz uobičajene kožne manifestacije, moguć je i razvoj kožne purpore, angioedema i eritrodermije koja imitira reakciju na lijekove (24-26).

Hiperinfekcija može nastupiti pri imunosupresiji, najčešće zbog primjene kortikosteroida, ali i kod malignoma, malnutricije, alkoholizma, transplantacije matičnih stanica koštane srži i solidnih organa te primjenom citostatika (13). Zabilježeni su slučajevi hiperinfekcije i kod kratkog korištenja kortikosteroida od 6 do 17 dana (27). Za razliku od toga, kod korištenja ciklosporina je zapaženo da djeluje antiparazitaro, no još nije utvrđen doseg tog djelovanja (28). Vrlo važan rizični čimbenik je infekcija s HTLV-1, rjeđe sindrom imune rekonstitucije u ljudi inficiranih HIV -om (13).

Daljnji rizični čimbenici uključuju hipogamaglobulinemiju i uzimanje TNF-alfa inhibitora (13).

Tijekom hiperinfekcije strongiloidima je zabilježena stopa smrti od gotovo 100% u neliječenih te preko 25% u liječenih bolesnika (29).

### 3.4 Dijagnostika

Nekomplicirana strongiloidoza se obično dokazuje nalazom rabditiformnih ličinki u stolici ili serološkim metodama, a hiperinfekcija i diseminirana infekcija i pregledom drugih bioloških materijala.

S obzirom da se ličinke u stolici izlučuju intermitentno i u malim količinama, mikroskopija uzorka stolice je pretraga niske osjetljivosti (<50%) te iako postoje i osjetljivije tehnike, poput Baermannove i Harada-Mori te kulture na agaru, ni opetovano uzorkovanje neće sa sigurnošću otkriti strongiloide. U takvim slučajevima, moguće je dokazivanje u duodenalnom soku dobivenom aspiracijom ili duodenalnom kapsulom. Kod diseminirane strongiloidoze, paraziti su prisutni i u drugim uzorcima poput sputuma, bronhoalveolarnog lavata, pleuralne i peritonealne tekućine, likvora, bioptata kože. (7)

PCR tehnika za detekciju u uzorcima stolice je u razvoju, no također ne pokazuje dovoljno visoku osjetljivost (30).

Od seroloških metoda, ELISA na protutijela klase IgG (IVD-ELISA te Bordier-ELISA) postiže visoku osjetljivost (83-92%) i specifičnost (93-97%) u imunokompetentnih osoba (31-33), dok u imunokompromitiranih rezultat može biti lažno negativan (34,35).

Endoskopija gornjeg ili donjeg dijela probavnog sustava najčešće nije nužna za postavljanje dijagnoze, ali se ponekad napravi radi nejasnih simptoma u osoba u kojih se nije klinički posumnjalo na parazitozu te se strongiloidi dokažu PHD-om. Na temelju makroskopskog izgleda sluznice kolona može se posumnjati ulcerozni kolitis. (36,37)

### 3.5 Liječenje

Lijek izbora u liječenju nekomplikirane strongilidoze je ivermektin u dozi od 200 mcg/kg jednom dnevno kroz dva dana ili jednom tjedno kroz dva tjedna (38). Zabilježena efikasnost navedenog liječenja je preko 90%. Drugi izbor je albendazol u dozi od 400 mg dva puta na dan kroz tri do sedam dana s efikasnošću od 60% (39). Učinkovit je i tiabendazol koji je u prošlosti bio lijek izbora, a čije je korištenje napušteno nakon pronalaska novijih, učinkovitijih lijekova, te veterinarski lijek moksidektin (40).

U liječenju hiperinfekcije i diseminirane infekcije najčešće se koristi ivermektin ili kombinacija s albendazolom, tako dugo dok svakodnevne pretrage stolice ne budu negativne barem dva tjedna (13). U nemogućnosti peroralne administracije, moguće je dati ivermektin subkutano, rektalno te parenteralno u obliku veterinarskog pripravka (41-43). Ako je moguće, potrebno je ukinuti imunosupresiju, a ako nije, ivermektin se koristi jednom mjesečno kroz barem šest mjeseci.

## 4 Hipoteza

- I. Strongiloidoza jest recentno endemska bolest u našem podneblju.
- II. Stopa smrti u bolesnika s hiperinfekcijom/diseminiranom infekcijom je <25%.

## 5 Ciljevi i svrha rada

Ciljevi ovog rada jesu:

- Opisati epidemiološka i klinička obilježja u bolesnika sa strongiloidozom
- Utvrditi stopu smrti u bolesnika s hiperinfekcijom i diseminiranim oblikom bolesti
- Utvrditi ima li elemenata koji govore u prilog tome da je strongiloidoza aktualno endemična u našim krajevima

Svrha istraživanja jest proširiti spoznaje o strongiloidozi na našem području, čime bi se moglo utjecati na češće uvrštavanje ove bolesti u diferencijalno-dijagnostička razmišljanja te posljedično unaprijediti liječenje bolesnika sa strongiloidozom.

Također, rezultati ove studije mogu pokazati opravdanost preporuke parazitološkog testiranja na *S. stercoralis* u bolesnika u kojih se planira uvesti imunosupresivna terapija (reumatološki bolesnici, bolesnici s upalnom bolešću crijeva, bolesnici u programu transplantacije itd.).

## 6 Ispitanici i metode

### 6.1 Oblikovanje i etički aspekti istraživanja

Ovo retrospektivno istraživanje, temeljeno na administrativnim bazama podataka, odobrilo je etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Istraživanje je provedeno uz puno poštovanje etičkih načela, rukovodeći se pravilima poštovanja osobe ispitanika te osobne privatnosti ispitanika. Sve informacije koje su dobivene istraživanjem potpuno su povjerljive i dostupne samo diplomandu i mentoru u cilju izrade diplomskog rada. S obzirom na karakter i ciljeve istraživanja, ne postoji ni osobni ni financijski sukob interesa.

### 6.2 Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici svih dobni skupina i oba spola kod kojih je dijagnoza strongiloidoze laboratorijski potvrđena direktnim ili indirektnim dijagnostičkim metodama i koji su liječeni ambulantno, kroz dnevnu bolnicu ili hospitalno u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u periodu od 01.01.2010. do 31.03.2019. godine.

Kriterij za uključivanje bolesnika u istraživanje je mikrobiološki/parazitološki dokazana prisutnost *S. stercoralis* u biološkim uzorcima nekom od direktnih dijagnostičkih metoda i/ili serološka potvrda infekcije, pozitivnim nalazom protutijela na *S. stercoralis*.

### 6.3 Metode

Radi se o monocentričnom retrospektivnom deskriptivnom istraživanju. Sve potrebne varijable prikupljene su iz originalne arhivirane medicinske dokumentacije (povijesti bolesti hospitaliziranih bolesnika arhiviranih u Odsjeku za medicinsku dokumentaciju Klinike, povijesti bolesti iz Ambulante za crijevne infekcije i povijesti bolesti iz Dnevne bolnice odjela za gastrointestinalne infekcije).

Kontinuirane varijable su u Microsoft Excel bazu podataka upisane bročano, dok su se za upis kategoričkih varijabli koristile prethodno definirane šifre.

Prema kliničkoj prezentaciji bolesti, bolesnici sa strongiloidozom podijeljeni su u četiri kategorije:

- 1 ) akutna strongiloidoza – laboratorijski dokazana strongiloidoza u bolesnika sa simptomima akutne primoinfekcije
- 2) kronična asimptomatska; laboratorijski dokazana strongiloidoza kod bolesnika koji nemaju simptome bolesti, a najčešće se obrađuju zbog eozinofilije u perifernoj krvi
- 3) kronična simptomatska; strongiloidoza dokazana u bolesnika sa kroničnim gastrointestinalnim, kožnim ili plućnim simptomima
- 4) preplavljujuća – masivna, klinički teška akutna ili reaktivacija kronične infekcije, uz dokaz parazita u uzorcima iz gastrointestinalnog sustava, kože ili pluća
- 5) diseminirana – masivna akutna ili reaktivacija kronične infekcije, uz dokaz parazita u biološkim uzorcima u kojima se paraziti inače ne nalaze tokom uobičajenog prolaska kroz organske sustave čovjeka

U bazu podataka upisani su sljedeći demografski, epidemiološki, klinički i laboratorijski podatci:

- dob i spol
- mjesec i godina dijagnosticiranja bolesti
- boravište (županija)
- podatak o porijeklu ili življenju u susjednim zemljama
- zanimanje
- tip domaćinstva
- kontakt sa zemljom
- broj leukocita u jedinici periferne krvi
- apsolutni broj i postotak eozinofila u jedinici periferne krvi
- prisutnost imunokompromitiranosti (vrste)
- prisutni komorbiditeti (vrste)
- prisutnost pojedinih simptoma (osip, proljev, povraćanje, trbobilja, kašalj, febrilitet, ostalo)
- prisutnost komplikacija strongiloidoze (vrste)
- dužina trajanja simptoma
- crijevne koinfekcije s drugim bakterijama ili parazitima
- dijagnostički test kojim je bolest dokazana
- inicijalno antiparazitaro liječenje (vrsta lijeka)
- parazitološki nalaz kontrolne saliničke provokacije nakon provedeneterapije
- potreba za ponavljanjem antiparazitarnog liječenja (vrsta lijeka)
- ishod liječenja (izliječen, neizliječen, poboljšan, smrtni ishod)

Od direktnih dijagnostičkih metoda u laboratoriju Klinike korišteno je mikroskopiranje uzorka stolice na ciste i helminte, mikroskopiranje uzoraka stolice nakon saliničke provokacije (laksativom  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (natrij-sulfat dekahidrat)) te mikroskopska vizualizacija *S. stercoralis* u ostalim biološkim materijalima, a od indirektnih metoda serologija iz krvi koja se provodila u laboratoriju Odjela za parazitologiju i mikologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Zagreb (kvalitativni ELISA test # 9450 *Strongyloides ratti*, Bordier, Switzerland do 14.03.2018. a od 15.03.2018. kvantitativni ELISA test  $\Sigma_{96}$  Bioactiva diagnostica, Germany).



## 6.4 Statistička obrada podataka

Kategorijske varijable izražene su kao srednja vrijednost i standardna devijacija, a za kontinuirane varijable izračunat je minimum, medijan, maksimum i prosjek.

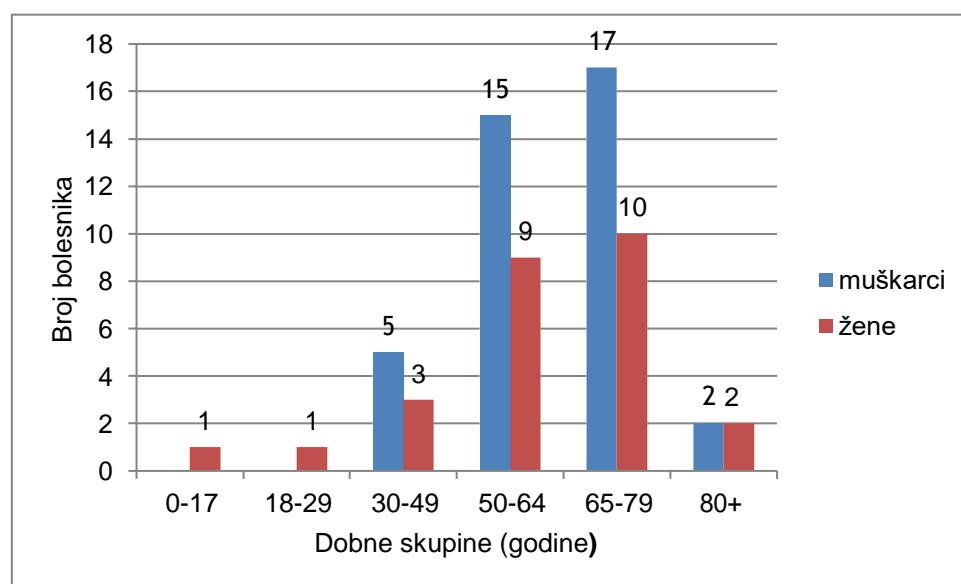
Za uspoređivanje grupa bolesnika proveden je hi-kvadrat test, t-test te test proporcija, a za ispitivanje trendova upotrijebljena je metoda linearne regresije. Razina statističke značajnosti je postavljena na  $p < 0.05$ . Od statističkih alata korišteni su MS Excel 2010, IBM SPSS Statistics 21 i SAS® Studio.

## 6.5 Definicije

- Izlječenje bolesti – kliničko povlačenje simptoma uz negativizaciju direktnog parazitološkog nalaza
- Poboljšanje bolesti - kliničko povlačenje simptoma uz pad ili normalizaciju eozinofilije, ukoliko kontrolni parazitološki pregled saliničkom provokacijom nije učinjen
- Sezonska distribucija liječenja – zimska sezona se odnosi na razdoblje od 12. do 2. mjeseca, proljetna od 3. do 5. mjeseca, ljetna od 6. do 8. mjeseca te jesenska od 9. do 11. mjeseca u godini
- Kvartal u godini označava razdoblje od tri mjeseca – prvi kvartal traje od 1. do 3. mjeseca, drugi od 4. do 6., treći od 7. do 9. te četvrti od 10. do 12. mjeseca

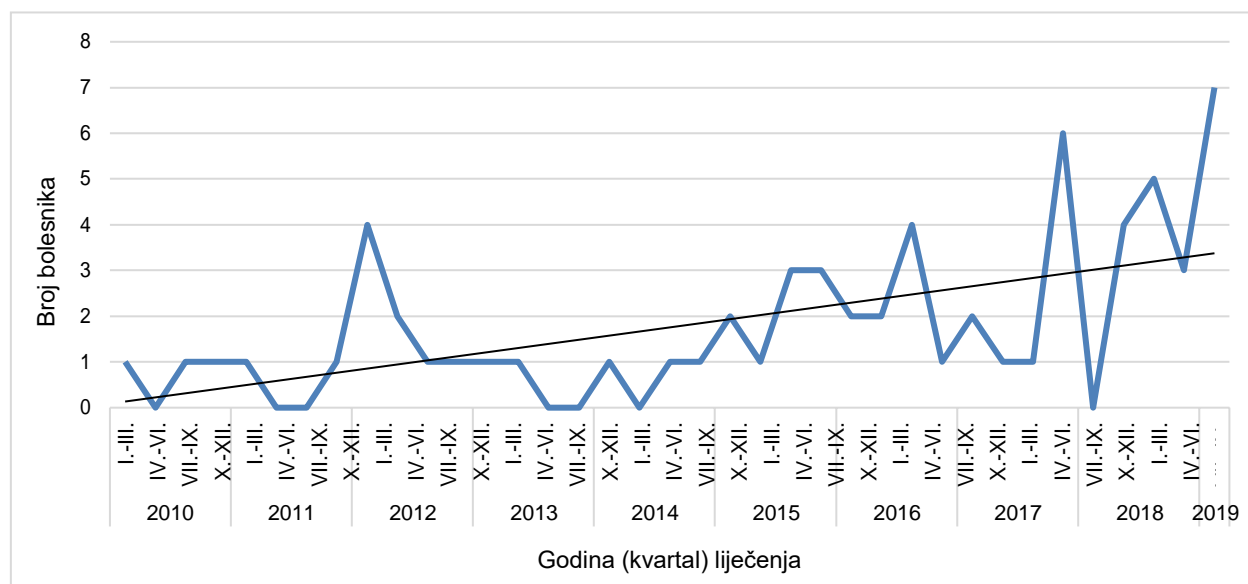
## 7 Rezultati

U razdoblju od 01.01.2010. do 31.03.2019. u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ liječeno je 65 bolesnika s dijagnozom strongiloidoze, od toga 39 (60%) muškaraca te 26 (40%) žena. Raspon dobi bolesnika je bio 17-82 godine. Bolesnika starije životne dobi ( $\geq 65$  godina) je bilo 31 (47,7%); većina je bolesnika spadala u dobnu skupinu 50-79 godina, njih 51 (78,5%). Prosjek dobi svih bolesnika je iznosio 62, a medijan 63 godine. Za ženski spol je prosjek dobi bio 60,5 godina, medijan 63, dok je za muški spol prosjek bio 63, a medijan 62,5 godine. Raspodjela bolesnika po dobi i spolu je prikazana na **Slici 1**.



**Slika 1.** Dobna i spolna raspodjela bolesnika liječenih zbog strongiloidoze u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 01.01.2010. do 31.03.2019.

Raspodjela bolesnika liječenih zbog strongiloidoze po kvartalima kalendarskih godina liječenja je prikazana na **Slici 2**. U promatranom razdoblju je metodom linearne regresije utvrđen značajan porast broja liječenih bolesnika ( $p=0,013$ ).



**Slika 2.** Raspodjela bolesnika liječenih zbog strongiloidoze u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ po kvartalima kalendarskih godina liječenja.

Od 65 promatranih bolesnika, 29 (44,6%) ih je liječeno ambulantno ili kroz dnevnu bolnicu, a 36 (55,4%) ih je liječeno hospitalno. Pritom je među bolesnicima koji su liječeni hospitalno njih 7 imalo kliničku indikaciju za hospitalno liječenje zbog težine bolesti (6 imunosuprimiranih bolesnika s febrilitetom i težim simptomima, od kojih je dvoje umrlo, te jedna imunološki kompetentna 17-godišnja djevojka s težim povraćanjem i trboboľjom tijekom akutne strongiloidoze). U ostalih 29 hospitalno liječenih bolesnika razlog je hospitalizacije bila nemogućnost ambulantnog nabavljanja antiparazitarnog lijeka.

U većine je bolesnika, njih 54 (83,1%), dijagnoza postavljena pomoću jedne ili više direktnih dijagnostičkih metoda. U njih 40 (61,5%) postavljena je samo nekom direktnom dijagnostičkom metodom, u njih 14 (21,5%) i direktno i serološki, a u njih 11 (16,9%) samo serološki. Među 54 bolesnika kojima je dijagnoza dokazana nekom od direktnih metoda, u njih 36 (66,7%) je bio

pozitivan samo mikroskopski nalaz stolice nakon saliničke provokacije (jedan od navedenih pacijenata je imao i pozitivan nalaz helminta u drugom biološkom materijalu). U njih 6 (11,1%) je bio pozitivan samo nalaz stolice na ciste i helminte (troje pacijenata je imalo i pozitivan nalaz helminta u drugom biološkom materijalu), dok je nalaz saliničke provokacije u njih bio ili negativan, ili provokacija nije rađena. U 10 bolesnika (18,5%) su bila pozitivna oba nalaza pregleda stolica (stolice na ciste i helminte i stolice nakon saliničke provokacije), a jedan je pacijent među njima imao pozitivan nalaz *S. stercoralis* i u drugom biološkom materijalu. Dvoje (3,7%) pacijenata je imalo pozitivan nalaz samo u drugim biološkim materijalima. U ukupno 7 pacijenata (13%) je parazit dokazan mikroskopiranjem drugih bioloških materijala; parazit je viđen u aspiratu bronha u dva bolesnika, u bioptatu duodenuma u dva bolesnika, u bioptatu želuca i duodenuma u jednog bolesnika, u bioptatu želuca u jednog bolesnika i u aspiratu duodenuma u jedne imunokompetentne 17-godišnje bolesnice s akutnim simptomima primoinfekcije strongiloidima.

U četvero bolesnika sa strongiloidozom su obradom stolica dokazane koinfekcije: u 17-godišnje djevojke sa simptomima akutne primoinfekcije strongiloidom, u stolici je dokazan i *Enterobius vermicularis*; u jednog bolesnika koji je obrađivan zbog asimptomatske eozinofilije dokazana je u stolici i *Entamoeba histolytica*; u jednog bolesnika s transplantiranom jetrom i tromjesečnim probavnim simptomima i blažom eozinofilijom u perifernoj krvi bez febriliteta dokazan je *Campylobacter jejuni*, koji je dokazan i u stolici jednog bolesnika s febrilitetom i dvotjednim probavnim simptomima te visokom eozinofilijom. U prvog navedenog bolesnika s konkomitantno izoliranim kampilobakterom iz stolice je serokonverzijom potvrđena primoinfekcija strongiloidima, a u potonjeg se nije moglo tvrditi da su akutni simptomi uzrokovani strongiloidima pa je svrstan u grupu bolesnika s kroničnom strongiloidozom.

Od 12 osoba s akutnom primoinfekcijom, u njih 7 (58,3%) je dijagnoza postavljena samo direktnom metodom, u troje (25%) serološki, a u dvoje (16,7%) i direktno i serološki. Od 9 osoba kojima je dijagnoza postavljena direktnom metodom, u njih petero (55,5%) bila pozitivna samo salinička provokacija, u njih troje (33,3%) je bio pozitivan samo pregled tri uzorka stolice na ciste i helminte (među njima su dvije osobe imale pozitivne i ostale biološke materijale), a u jedne osobe (11,1%) su bile pozitivne obje direktne metode pretrage stolice. U osoba s akutnom primoinfekcijom je izračunata osjetljivost za pregled tri uzorka stolice na ciste i helminte 44,4%, za saliničku provokaciju 66,6% te za serologiju 83,3%, no radi se o izračunima na malom broju bolesnika.

Među 20 imunosuprimiranih, u njih 6 (30%) je učinjena serologija od čega je u njih pet (83,3%) serološki nalaz bio pozitivan.

U svih četvero bolesnika s hiperinfekcijom je rađen pregled stolice 3x na ciste i helminte te je u dvoje bolesnika nalaz bio pozitivan. Salinička provokacija je rađena u dvoje bolesnika te je u oba bila pozitivna (u jednog od njih je pregled stolice 3x na ciste i helminte bio negativan, a u jednog pozitivan). U jednog bolesnika zbog težine bolesti nije bilo moguće raditi saliničku provokaciju, a uzorci stolice na ciste i helminte su bili negativni, no parazit je dokazan u bioptatima želuca i duodenuma.

Udio pozitivnih nalaza među korištenim dijagnostičkim metodama u ukupnom uzorku prikazan je u **Tablici 1.**

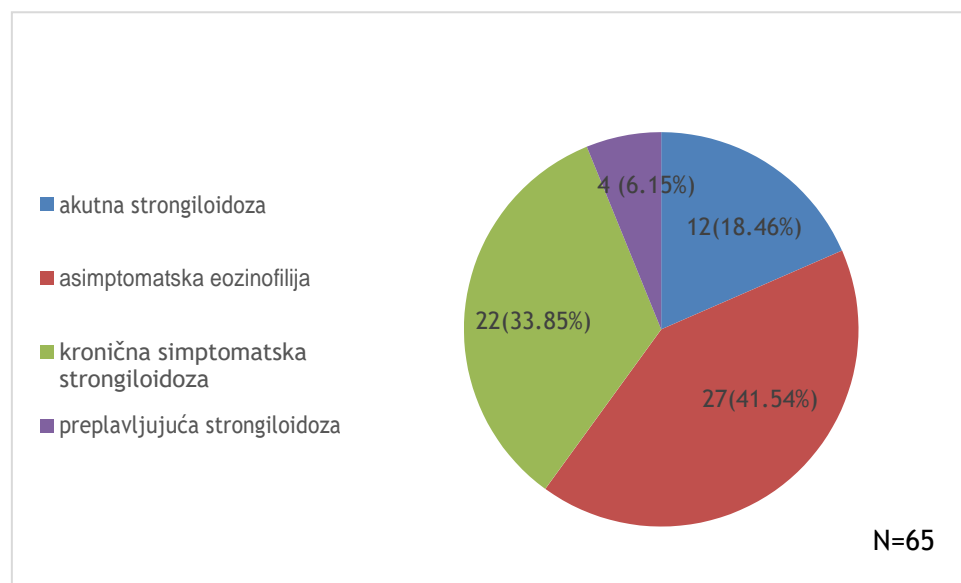
**Tablica 1.** Udio pozitivnih nalaza među korištenim dijagnostičkim metodama za postavljanje dijagnoze strongiloidoze u 65 bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 01.01.2010. do 31.03.2019.

Dijagnostička metoda	Rezultat nalaza			Udio pozitivnih među učinjenim pretragama (%)
	Pozitivno (N)	Negativno (N)	Ukupno (N)	
Stolica na ciste i helminte	16	45	61	26,2
Stolica mikroskopski nakon saliničke provokacije	46	11	57	80,7
Mikroskopski u ostalim biološkim materijalima	7	0	7	100
Serologija iz krvi	25	4	29	86,2

U ukupnom uzorku od 65 pacijenata u njih 27 (41,5%) su parazitološke dijagnostičke pretrage rađene zbog slučajno otkrivene asimptomatske eozinofilije (u njih 25 je razina eozinofila zabilježena u dokumentaciji), dok je ostalih 38 (58,5%) imalo simptome akutne ili reaktivirane strongiloidoze (u njih 33 je razina eozinofila zabilježena u dokumentaciji). Među 25 asimptomatskih pacijenata kojima je zabilježena razina eozinofila u perifernoj krvi ona se kretala u rasponu od 441 – 2727/ $\mu$ L (prosjek: 1258/ $\mu$ L medijan: 997/ $\mu$ L), a među 33 bolesnika sa simptomatskom strongiloidozom kojima je razina eozinofila bila zabilježena, ona se u perifernoj krvi kretala u rasponu od 135 - 14630/ $\mu$ L (prosjek: 2052/ $\mu$ L medijan: 1255/ $\mu$ L). Hi-kvadrat testom nije utvrđena statistički značajna razlika između razine eozionofila u perifernoj krvi u asimptomatskih i simptomatskih bolesnika ( $p=0,3154$ ).

Klinički oblici bolesti u promatranih bolesnika sa strongiloidozom su prikazani na **Slici 3**.

U većine bolesnika, njih 53 (81,5%), radilo se o nekom od kroničnih oblika bolesti, dok ih je u svega 12 (18,5%) utvrđena akutna primoinfekcija.



**Slika3.** Klinički oblici strongiloidoze u 65 bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 01.01.2010. do 31.03.2019.

Među 12 bolesnika s akutnim simptomima primoinfekcije strongiloidima, bolest je u troje (25%) bila praćena probavnim simptomima, u petero (41,7%) plućnim simptomima, u dvoje (16,7%) kožnim i probavnim, a u dvoje (16,7%) plućnim i probavnim simptomima. U jednog je bolesnika primoinfekcija dokazana i serokonverzijom.

Među bolesnicima s kroničnom simptomatskom strongiloidozom (ukupno 22 bolesnika) bilo ih je 6 (27,3%) s probavnim simptomima, jedan (4,5%) bolesnik s respiratornim simptomima, 6 (27,3%) s kožnim simptomima, 7 (31,8%) s kožnim i probavnim te dvoje (9%) s kožnim i respiratornim simptomima.

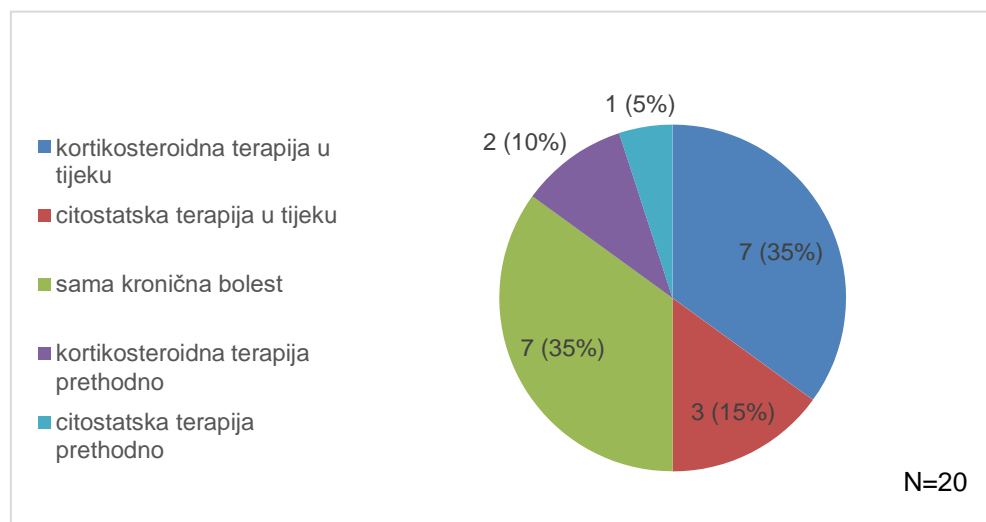
Preplavljujuća strongiloidoza je zabilježena u četiri (6,15%) bolesnika. U svih četvero radilo se o reaktivaciji bolesti pod imunosupresijom; u jednog bolesnika tri tjedna nakon ukidanja kortikosteroidne terapije, a u troje bolesnika tijekom kortikosteroidne terapije, od kojih je dvoje dobivalo i citostatsku terapiju zbog non-Hodgkin limfoma (NHL), a jedan od njih je dobivao i biološku terapiju (rituksimab). Od navedena četiri bolesnika s preplavljujućom strongiloidozom je umrlo dvoje, što među njima čini stopu smrti od 50%.

Jedna 17-godišnja imunokompetentna učenica iz seoske sredine s autohtonom primoinfekcijom je imala klinički teži oblik bolesti obilježen dvotjednim simptomima porijeklom iz gornjeg dijela probavnog sustava – mučninom, trboboľjom i povraćanjem, bez febriliteta, što je bilo praćeno visokom leukocitozom ( $L=26\ 600/\mu\text{L}$ ) i visokom eozinofilijom u perifernoј krvi (55%), a strongiloidi su dokazani u aspiratu duodenuma.

Diseminirana strongiloidoza u promatranoј skupini bolesnika nije zabilježena.

Među 12 bolesnika s akutnim simptomima primoinfekcije, njih petero (41,7%) je liječeno u jesenskoј sezoni, troje (25%) u ljetnoј, a po dvoje (16,7%) u proljetnoј i zimskoј sezoni.

Među 65 bolesnika sa strongiloidozom, njih 20 (30,8%) je bilo imunosuprimirano, a razlozi imunosuprimiranosti su prikazani na **Slici 4**.



**Slika 4.** Razlozi imunosuprimiranosti u bolesnika liječenih od strongiloidoze u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 01.01.2010. do 31.03.2019.

Među 20 imunosuprimiranih bolesnika, 13 (65%) ih je primalo imunosupresivnu terapiju (četvero zbog reumatske bolesti, troje zbog maligne, dvoje zbog upalne bolesti crijeva te po jedan bolesnik zbog transplantacije solidnog organa, istodobne maligne i reumatske bolesti te zbog istodobne maligne bolesti i transplantacije krvotvornih organa, dok u jednog razlog nije zabilježen). 7 (35%) pacijenata je imalo težu kroničnu bolest koja je sama po sebi uzrokovala imunosupresiju.

Među 20 imunosuprimiranih bolesnika sa strongiloidozom zabilježena su dva smrtna ishoda, što među njima čini stopu smrti od 10%. Kada promatramo samo 9 bolesnika koji su aktualno (njih 7) ili prije postavljanja dijagnoze strongiloidoze (njih dvoje) bili pod kortikosteroidnom terapijom te je ona ukinuta, stopa smrti među njima iznosi 22,2%.



Jedan umrli bolesnik je bio muškarac star 56 godina koji se liječio od NHL te je u njega pet mjeseci prije nastupa preplavljujuće strongiloidoze započeta kemoterapija po R-CHOP protokolu. Kod njega se hiperinfekcija prezentirala migrirajućim plućnim infiltratima zbog parazitarne i sekundarne bakterijske upale pluća koje su rezultirale respiratornom insuficijencijom, a zatim i paralitičkim ileusom te suspektnom (mikrobiološki nepotvrđenom) bakterijemijom. Paraziti su mu dokazani u stolici i aspiratu bronha.

Drugi umrli bolesnik je bio 81-godišnji muškarac koji je primao kortikosteroidnu terapiju zbog intersticijskog granulomatoznog dermatitisa dijagnosticiranog 7 mjeseci prije nastupa hiperinfekcije. Pacijent je imao recidivirajuće sepse uzrokovane *Escherichia coli* uz upalu pluća, a paraziti su mu dokazani u stolici i biopsiji želuca, no nije imao eozinofilije u perifernoj krvi.

Oba umrla bolesnika su uz diferentnu antibiotsku terapiju liječena i albendazolom u dozi od 15 mg/kg TDD zbog neraspodivnosti ivermektina u tom trenutku.

Smrtni ishod zbog strongiloidoze u imunokompetentnih bolesnika nije zabilježen.

Usporedba demografskih, kliničkih i epidemioloških obilježja među bolesnicima s akutnom primoinfekcijom i bolesnika s kroničnom simptomatskom infekcijom (uključujući i preplavljujuću reaktiviranu strongiloidozu, no bez bolesnika obrađivanih zbog asimptomatske eozinofilije) prikazana je u **Tablici 2 i Tablici 3.**

**Tablica 2.** Usporedba demografskih i kliničkih obilježja među bolesnicima s primoinfekcijom i kroničnom simptomatskom strongiloidozom liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 01.01.2010. do 31.03.2019.

<i>Variable</i>	<i>Strongiloidoza -primoinfekcija (N=12)</i>	<i>Strongiloidoza – kronična simptomatska (N=26)</i>	<i>Ukupno (N=38)</i>	<i>p</i>
<b>Prosjeak dobi (godine) (SD)<sup>1</sup></b>	54,08±22,10	63,5±13,06	60,53±16,73	0.1077**
<b>Prosječan broj EO<sup>2</sup> (SD)</b>	415,52±550,68	224,26±342,58***	291,76±429,39	0.2197**
<b>Spol</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Ženski	7 (58,33)	8 (30,77)	15 (39,47)	0.1109*
Muški	5 (41,67)	18 (69,23)	23 (60,53)	0.1109*
<b>Klinička obilježja</b>				
Imunokompromitiranost	1 (8,23)	15 (57,69)	16 (42,11)	0.0046*
Febrilitet	1 (8,23)	6 (23,08)	7 (18,42)	0.2784*
Osip	3 (25)	16 (61,54)	19 (50)	0.0388*
Mučnina	3 (25)	8 (30,77)	11 (28,95)	0.7191*
Trboblja	7 (58,33)	13 (50)	20 (52,63)	0.6371*
Povraćanje	1 (8,23)	2 (7,69)	3 (7,89)	0.9548*
Proljev	6 (50)	11 (42,31)	17 (44,74)	0.6619*
Plućni simptomi	6 (50)	7 (26,92)	13 (34,21)	0.1690*

\* test proporcija, \*\* t-test, \*\*\* N=22; 4 pacijenta nemaju upisanu vrijednost

<sup>1</sup>SD - standardna devijacija, <sup>2</sup>EO – eozinofili u perifernoj krvi

**Tablica 3.** Usporedba epidemioloških obilježja među bolesnicima s primoinfekcijom i kroničnom simptomatskom strongiloidozom liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 01.01.2010. do 31.03.2019.

<i>Variable</i>	<b><i>Strongiloidoza -primoinfekcija (N=12)</i></b>	<b><i>Strongiloidoza – kronična simptomatska (N=26)</i></b>	<b><i>Ukupno (N=38)</i></b>	<b><i>p</i></b>
<b>Putovanja</b>	<b><i>N (%)</i></b>	<b><i>N (%)</i></b>	<b><i>N (%)</i></b>	
Porijeklo i/ili putovanja u BIH**	5 (41,66)	7 (26,92)	12 (31,58%)	0.3699*
<b>Tip domaćinstva</b>				
Seosko	3 (25)	9 (34,62)	12 (31,58)	0.5584*
Prigradsko	3 (25)	6 (23,08)	9 (23,68)	0.8984*
Gradsko	6 (50)	10 (38,46)	16 (42,11)	0.5087*
<b>Zanimanje</b>				
Umirovljenik	7 (58,33)	15 (57,69)	22 (57,89)	0.9708*
Poljoprivrednik	0	1 (3,85)	1 (2,63)	0.5104*
Djelatnik	3 (25)	3(11,54)	6 (15,79)	0.2966*
Službenik	0	0	0	-
Nezaposlen/kućanica	1 (8,33)	4 (15,38)	5 (13,16)	0.7674*
Ostalo	1 (8,33)	2 (7,69)	3 (7,89)	0.9465*

\* test proporcija

\*\* Bosna i Hercegovina

Pošto Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ gravitiraju prvenstveno bolesnici iz Zagrebačke regije, najviše ih je liječeno iz grada Zagreba (31; 47,7%) i Zagrebačke županije (21; 32,3%), no u Kliniku su bili upućivani i bolesnici iz ostalih županija Republike Hrvatske – 6 (9,2%) bolesnika iz Krapinsko-zagorske županije te po jedan (1,5%) bolesnik iz Istarske, Koprivničko-križevačke i Bjelovarsko-bilogorske. Za četiri (6,15%) bolesnika nije zabilježen podatak o mjestu stanovanja.

Među promatranim bolesnicima, jedan je prije više godina boravio u Africi, jedan aktualno živi u susjednoj Bosni i Hercegovini (BiH), a radi kao građevinski radnik u Republici Hrvatskoj, a čak 16 (24,6%) bolesnika je porijeklom i/ili povremeno putuju u susjednu BiH.

U većine promatranih bolesnika (59; 90,8%) je liječenje antiparazitarnim lijekom provedeno samo jednom, dok je preostalih 6 (9,2%) bolesnika dobivalo višekratne kure antiparazitarnih lijekova (četiri bolesnika dva puta, jedan bolesnik četiri puta te jedan pet puta). Najčešće upotrebljavani lijek u inicijalnom liječenju strongiloidoze je bio albendazol, kojeg je dobivalo 43 (66,2%) bolesnika, u različitim dozama i dužinama trajanja liječenja. Za petero bolesnika nije zabilježena vrsta lijeka koja je inicijalno primijenjena.

Vrste primijenjenog prvog antiparazitarnog lijeka, primijenjene doze, trajanje liječenja i stopa izlječenja nakon prvog antiparazitarnog liječenja su prikazani u **Tablici 4.**

**Tablica 4.** Vrsta antiparazitarnog lijeka, dnevna doza, trajanje liječenja i stopa izlječenja nakon prvog antiparazitarnog liječenja u bolesnika sa strongiloidozom liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 01.01.2010. do 31.03.2019.

<b>Lijek N (%) bolesnika</b>	<b>Trajanje liječenja (dani)</b>		<b>Izlječenje N (%)</b>
	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	
Albendazol 2x400 mg 28 (43,08%)	8,11	2,45	11 (39,29%)
Albendazol 15 mg/kg TDD* 15 (23,08%)	7,93	2,76	7 (46,67%)
Ivermectin 200µg/kg 8 (12,31%)	1,5	0,93	6 (75%)
Tiabendazol (50 mg/kg) 8 (12,31%)	2,75	1,75	3 (37,50%)
Mebendazol 2x100 mg** 1 (1,54%)	-	-	0(0%)

\*TDD – podijeljeno u tri dnevne doze

\*\*Trajanje liječenja nije zabilježeno

Najčešće primijenjen prvi antiparazitarni lijek je bio albendazol, kojeg je dobilo 43 (66,1%) bolesnika. Uključujući sve terapijske sheme nakon prve kure antiparazitarnog liječenja izliječeno je ukupno 30 (46,2%) bolesnika, a u konačnici nakon opetovanih kura izliječeno je 33 (50,8%) bolesnika, poboljšanih je bilo 26 (40%), dva (3,1%) imunokompromitirana bolesnika su umrla zbog preplavljujuće strongiloidoze, a u četiri (6,2%) bolesnika ishod liječenja nije poznat.

Stopa izlječenja među 8 bolesnika liječenih ivermektinom je 75% jer u dva bolesnika nije rađena kontrolna salinička provokacija, pa su oni, iako su klinički bili izliječeni, svrstani u skupinu „poboljšanih“.

Testom proporcija nije utvrđena statistički značajna razlika između stope izlječenja terapijom albendazolom 15mg/kg i albendazolom 2x400mg ( $p=0,6440$ ), terapijom ivermektinom i albendazolom 15mg/kg ( $p=0,2017$ ) te terapijom ivermektinom i objema terapijskim shemama albendazola zajedno ( $p=0,0878$ ).

## 8 Rasprava

O epidemiologiji strongiloidoze u Europi zaključujemo na temelju malog broja epidemioloških studija provedenih u nekoliko zemalja na različitim populacijama. U recentnije objavljenim istraživanjima su zabilježene sljedeće prevalencije strongiloidoze: među hospitaliziranim bolesnicima: Italija 1,8%, Španjolska 1,9%, Austrija 5,2%, Francuska 31,1%, Rumunjska 48,8%; u uzorcima opće populacije: Španjolska 14,8%, Ujedinjeno Kraljevstvo 12,7%, sjeverna Italija 1%; te u populaciji imigranata: Švedska 1%, Italija 3,3%, Španjolska 4,2%, Francuska 5,6%. (1, 44). U Republici Hrvatskoj strongiloidoza u ljudi do sada nije sustavno epidemiološki niti klinički istraživana. Prisutnost strongiloidoze u zemljama zapadnog Balkana potvrđuju objavljeni pojedinačni slučajevi bolesti u imunosuprimiranih bolesnika iz Hrvatske i Srbije (14,16,45-48). S obzirom na kompliciran životni ciklus parazita i mogućnost višedesetljetnog održavanja asimptomatske infekcije, strongiloidoza se najčešće dijagnosticira u stadiju reaktivacije u imunokompromitiranog domaćina ili u okviru obrade asimptomatskih osoba s eozinofilijom te se u takvih osoba ne može utvrditi period primoinfekcije. Stoga se o aktualnoj endemičnosti strongiloidoze na nekom području ne može zaključivati na temelju studija prevalencije u populaciji, kao što je ukazano u članku španjolskih autora (49), već aktualnu lokalnu endemičnost bolesti odražava dijagnosticiranje strongiloidoze u stadiju primoinfekcije, u imunokompetentnih osoba rođenih na određenom području koje nisu putovale u druga endemska područja.

U ovoj studiji je utvrđeno 12 osoba s akutnim simptomima primoinfekcije (18,5% svih liječenih), uključujući i jednu 17-godišnju imunokompetentnu djevojku iz ruralne sredine koja nije putovala u druga endemska područja. Jedna osoba s akutnom primoinfekcijom živi u BiH, a radi u Hrvatskoj te se ne može zaključiti u kojoj se državi zarazila. Od ostalih 11 osoba, njih četvero je putovalo u BiH, ali prije više od 6 mjeseci što jasno ukazuje na transmisiju strongiloida na našem tlu i aktualnu endemičnost strongiloidoze u Hrvatskoj. S obzirom na gravitacijsko područje Klinike, pacijenti s akutnom primoinfekcijom i oni s kroničnom strongiloidozom (za koje je podatak o mjestu boravka zabilježen u dokumentaciji) su bili iz središnje, kontinentalne Hrvatske, no jedna je 60-godišnja kronično inficirana osoba koja nije putovala izvan svog mjesta stanovanja bila iz ruralnog područja središnje Istre, što bi moglo ukazivati na rasprostranjenost strongiloidoze i na tom području. Također, 12 (22,6%) kronično inficiranih osoba je porijeklom i

povremeno putuje u BiH, što ukazuje na moguću endemičnost strongiloidoze i u navedenoj susjednoj državi.

U ovom istraživanju zabilježena je učestalost hiperinfekcije od 20% u imunosuprimiranih osoba te smrtnost od 10% u toj skupini (odnosno 50% u onih koji su razvili hiperinfekciju), no podaci su dobiveni na relativno malom broju pacijenata.

Učestalost hiperinfekcije u imunosuprimiranih varira u drugim istraživanjima: u pregledu 70 slučajeva strongiloidoze u Barceloni od 2003. do 2012. godine zabilježena je učestalost hiperinfekcije od 18%, a smrtnih slučajeva nije bilo (50); u istom gradu od 2004. do 2007. godine u 33 imunosuprimirana pacijenta je zabilježena učestalost hiperinfekcije od 57% te također nije bilo smrtnih slučajeva (51). Među 28 imunosuprimiranih pacijenata u Argentini 33% je razvilo tešku bolest, a umrlo je 14,2% (52).

U literaturi postoje navodi o vrlo visokoj smrtnosti u teškim oblicima strongiloidoze: Igra-Siegmán et al. bilježi smrtnost od 86% među 89 bolesnika u studiji iz 1981. godine (53); Fardet et al. (2007) navodi 59% umrlih s hiperinfekcijom nakon terapije kortikosteroidima (54); nešto recentnije objavljen pregled literature Buonfrate et al. (2013) navodi smrtnost od 60% u bolesnika s hiperinfekcijom (171 bolesnik) te 68% u onih s diseminiranom bolešću (73 bolesnika) (55).

S druge strane, španjolski autori (56) u retrospektivnoj multicentričnoj studiji koja je obuhvaćala 18 pacijenata s teškim oblikom bolesti u razdoblju od 2000. do 2015. bilježe dva smrtna slučaja, što čini stopu smrtnosti od 11,1%. Također, američka studija (22) koja opisuje 9 slučajeva teškog oblika strongiloidoze s respiratornim zatajenjem navodi smrtnost od 33%. Niže stope smrtnosti u bolesnika s preplavljujućom strongiloidozom navedene u recentnijim studijama bi mogle biti odraz poboljšanja mogućnosti intenzivnog liječenja.

Zbog potencijalno teške kliničke slike i značajne stope smrti tijekom preplavljujuće i diseminirane strongiloidoze koja se viđa poglavito u imunosuprimiranih osoba, zbog postojanja efikasnog antiparazitarnog liječenja preporuča se preventivno liječiti latentnu asimptomatsku strongiloidozu. U te svrhe Requena-Mendez et al. (2017) kroz pregled literature preporuča probir u imunokompetentnih osoba koje su imigrirale iz visoko endemičnih područja (tropa i supropa) ili putovale dulje od jedne godine u takvim područjima, došavši u doticaj i s ruralnim



dijelovima. Probir se preporuča izvršiti serologijom, a ako je ona nedostupna, osjetljivijim direktnim metodama (poput Baermannove ili kulture na agaru). U imunokompromitiranih i onih u kojih se planira uvesti imunosupresija autori preporučaju izvršiti probir ako se radi o imigrantima iz visoko endemičnih područja, osobama koje su putovale u takva područja (bez obzira na duljinu putovanja) te starijoj populaciji u područjima u kojima je u prošlosti autohtona transmisija bila česta, primjerice u sjevernoj Italiji i Španjolskoj. Probir bi trebalo izvršiti prije uvođenja imunosupresije zbog rizika od razvoja teške bolesti te zbog snižene osjetljivosti seroloških metoda u imunosuprimiranih. Ako u takvih osoba nije moguć probir, preporuča se preventivno davanje ivermektina (200 µg/kg kroz dva dana). (57)

Posebno ugroženu skupinu čine primatelji solidnih organa i hematopoetskih stanica. Američko društvo za transplantaciju preporuča provoditi serološki probir na strongiloidu u primatelja i davatelja (živih i kadaveričnih) koji su potencijalno bili izloženi zarazi na endemskom području; u pozitivnih primatelja i davatelja se preporuča dati ivermektin, a ukoliko je status primatelja ili kadaveričnog davatelja nepoznat, preporuča se empirijsko liječenje primatelja ivermektinom (58).

S obzirom da u kronično inficiranih asimptomatskih osoba ne mora biti prisutna eozinofilija u perifernoj krvi, Requena-Méndez et al. (2017) kao sigurniji i ekonomičniji pristup predlaže serološko testiranje na strongiloidozu u svih osoba u endemskom području poput našeg, u kojih se planira uvesti imunosupresija, bez prethodne provjere razine eozinofila u perifernoj krvi (57).

U našoj studiji se u promatranom razdoblju bilježi značajan porast broja bolesnika liječenih od strongiloidoze, što bi se moglo pripisati češćem postavljanju kliničke sumnje na strongiloidozu, porastom broja imunosuprimiranih osoba te poboljšanju dijagnostike, u smislu češćeg korištenja seroloških pretraga i uvođenju osjetljivijih seroloških testova. Za razliku od nas, španjolski autori u pregledu literature bilježe smanjenje broja autohtonih slučajeva od početka zadnjeg desetljeća (59).

Metode molekularne dijagnostike (PCR) imaju u dijagnostici strongiloidoze visoku specifičnost i nižu osjetljivost (specifičnost 95%, osjetljivost 61%) (30), no molekularna dijagnostika u nas nije dostupna u rutinskoj dijagnostici. U 83,1% naših promatranih bolesnika je dijagnoza strongiloidoze postavljena nekom od direktnih dijagnostičkih metoda, pri čemu je pregled uzoraka stolice nakon saliničke provokacije imao osjetljivost od 86,2%, dok je osjetljivost pregleda tri uzorka stolice na ciste i helminte bila svega 26,2%. U osoba s akutnom

primoinfekcijom osjetljivost pregleda stolice nakon saliničke provokacije je bila nešto niža (66,6%), a pregleda stolice na ciste i helminte viša (44,4%). Metaanaliza španjolskih autora koja je uključivala 1556 bolesnika je potvrdila nisku osjetljivost pregleda stolice na ciste i helminte (21% u jednom uzorku) (60), no neke studije izvješćuju da se pregledom tri uzorka može postaviti dijagnoza i u 50% slučajeva (61,62), što vjerojatno ovisi o stupnju infestacije, stadiju infekcije i uvježbanosti osoba koje vrše dijagnostički pregled. Navedeno ukazuje na korisnost metode parazitološkog pregleda uzoraka stolice nakon saliničke provokacije, koja bi se mogla preporučiti kao dijagnostička metoda izbora u zemljama s ograničenim resursima u kojima molekularna i/ili serološka dijagnostika strongiloidoze nije dostupna. Nedostatak te metode je što je provođenje kontraindicirano u dojenčadi i male djece, u trudnica i bolesnika s težim metaboličkim poremećajima, a također najčešće nije izvedivo u teško bolesnih osoba s preplavljujućom ili diseminiranom strongiloidozom.

Osjetljivost seroloških testova se u našoj studiji također pokazala visokom (86,2%), slično kao i u drugim istraživanjima (IVD-ELISA: osjetljivost 88,9 - 92,3%, specifičnost 93,3 - 97,4%; Bordier ELISA: osjetljivost 83,3 - 90,8%, specifičnost 94,1 - 97,2%) (31-33), no u naših bolesnika se tek u novije vrijeme serološka pretraga na strongiloide počinje češće koristiti. Pritom treba napomenuti da još nije poznato u kojem trenutku nakon akutne primoinfekcije serologija postaje pozitivna (63) te da navedena pretraga može biti lažno negativna u imunosuprimiranih osoba (34,35). U ovom istraživanju je serologija rađena u 6 od 12 osoba s akutnom primoinfekcijom te bila pozitivna u njih 5 (83,3%), a među 20 imunosuprimiranih je također rađena u 6 osoba, s pozitivnim nalazom u njih 5 (83,3%).

Dijagnostička vrijednost eozinofilije u perifernoj krvi varira u različitim studijama. U naših bolesnika u kojih je taj podatak bio zabilježen, eozinofilija je bila prisutna u njih 95%. Abrescia et al. (2009) u istraživanju slučajeva-kontrola nalazi 9 puta veću učestalost eozinofilije u inficiranih bolesnika (64); Loutfy et al. (2002) nalazi eozinofiliju u 82,9% imigranata sa strongiloidozom u Kanadi (65), a Naidu et al. (2013) samo u 25% inficiranih imigranata u toj državi (66). Kao što je prethodno opisano (67), i u jednog našeg umrlog bolesnika s hiperinfekcijom nije utvrđena eozinofilija u perifernoj krvi, stoga treba imati na umu da ona može izostati i u bolesnika s teškom kliničkom slikom bolesti.

Najveći udio naših promatranih bolesnika je obrađivan upravo zbog asimptomatske eozinofilije u perifernoj krvi (41,5%), no istovremeno ona nije bila prisutna u jednog imunosuprimiranog

septičnog bolesnika koji je umro zbog preplavljujuće strongiloidoze. Slični primjeri odsutnosti eozinofilije u perifernoj krvi u bolesnika s preplavljujućom strongiloidozom su opisani u literaturi (16,18,55,67), što umanjuje njenu dijagnostičku vrijednost u najtežih, često izrazito imunosuprimiranih bolesnika. Iz navedenih razloga, kao i zbog spoznaje da tijekom hiperinfekcije paraziti često mogu biti dokazani u aspiratu ili bioptatu sluznice duodenuma (36,54,68), neki autori ukazuju na to da rano provođenje gornje endoskopije probavnog sustava i analiza aspirata i bioptata sluznice u bolesnika s teškom kliničkom slikom i sumnjom na strongiloidozu mogu pridonijeti ranom postavljanju dijagnoze (14). S druge strane, neki autori preporučuju da se u svih osoba u endemskim područjima s više od 500/μL eozinofila u perifernoj krvi provede serološka dijagnostika na strongiloide (69).

U našoj promatranoj populaciji su prevladavali muškarci (60%), kao i nekim drugim istraživanjima s područja Europe (u Italiji 57% (44); u Španjolskoj 82,9% (59)) što je vjerojatno odraz njihove veće profesionalne izloženosti. U Njemačkoj je strongiloidoza priznata kao profesionalna bolest rudara (70).

Iako su bili prosječno mlađi (54 g.), razlika prosječne dobi u naših promatranih bolesnika s primoinfekcijom u usporedbi s bolesnicima s kroničnom simptomatskom infekcijom (63 g.) nije bila statistički značajna ( $p=0,1077$ ). U već navedenim istraživanjima s područja Europe kronično inficirani bolesnici su također bili starije životne dobi – u Španjolskoj je prosječna dob u vrijeme dijagnosticiranja strongiloidoze u autohtono inficiranih osoba bila 68,3 godine (59), a u Italiji je pronađena prevalencija od 1% među ljudima starijima od 60 godina (44).

Među 12 bolesnika s akutnim simptomima primoinfekcije dominirali su probavni simptomi – samo probavni u troje (25%) bolesnika, probavni i kožni u dvoje (16,7%), probavni i plućni u dvoje (16,7%). Svi su imali perifernu eozinofiliju. Prema literaturi, ovakvi su simptomi u akutnoj infekciji uobičajeni, ali se bilježe rijetko, u prikazima slučajeva putnika koji se vraćaju iz endemskih područja (71,72) te postoji jedno istraživanje eksperimentalne infekcije čovjeka (73).

U usporedbi s bolesnicima s akutnom strongiloidozom, u bolesnika s kroničnom simptomatskom strongiloidozom (ukupno 22 bolesnika) su statistički značajno češće bili prisutni kožni simptomi, u smislu nespecifičnih osipa – osip je bio jedina klinička manifestacija kronične strongiloidoze u 6 (27,3%) bolesnika, 7 (31,8%) je imalo kožne i probavne te dvoje (9%) kožne i respiratorne simptome. Grove (1980) u istraživanju na 160 bivših ratnih zatvorenika u jugozapadnoj Aziji nalazi statistički značajnu povezanost urtikarije i „larve currens“ u kronično

inficiranih (12). Povezanost urtikarije i infekcije strongiloidima je pronađena i u nedavno objavljenoj metaanalizi koja je uključivala 6014 bolesnika (11). Navedeno ukazuje na opravdanost parazitološke obrade radi isključenja strongiloidoze u bolesnika s nespecifičnim kroničnim kožnim osipima.

Među 12 bolesnika s akutnim simptomima primoinfekcije, njih 66,7% je liječeno tijekom ljetne i jesenske sezone, što ukazuje na sezonsko akviriranje bolesti, vjerojatno vezano uz češće aktivnosti u prirodi, veću izloženost neodjevene kože tlu, a moguće i više temperature tla.

U ovom istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika između pojedinih terapijskih shema, uz napomenu da je zbog prethodne nedostupnosti ivermektin korišten u relativno malom broju bolesnika (8; 12,3%). Također, u znatnog broja bolesnika nije učinjeno kontrolno parazitološko testiranje stolica te su oni unatoč kliničkom izlječenju svrstani u grupu „poboljšanih“ bolesnika. Iz tog je razloga djelotvornost ivermektina u naših bolesnika bila svega 75%, jer u dvoje bolesnika nije napravljena parazitološka kontrola nakon terapije, dok se u drugim studijama ivermektin pokazao djelotvornim u 83-100% bolesnika (38,40,74,75).

Navedeno je vjerojatno i razlog što se razlika u stopi izlječenja između pojedinih terapijskih shema u naših bolesnika nije pokazala statistički značajnom. Novija metaanaliza koja je uključivala 1147 bolesnika je pokazala veću efikasnost ivermektina u odnosu na albendazol te jednaku efikasnost ivermektina i tiabendazola, uz više nuspojava pri uporabi tiabendazola (76).

## 9 Zaključci

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da strongiloidoza recentno jest endemska bolest u našem podneblju zbog čega treba pacijente, posebno imunosuprimirane, upoznati s načinima prevencije akviriranja infekcije. Također, rezultati ove studije ukazuju na potrebu preporuke parazitološkog probira na *S. stercoralis* u svih bolesnika u kojih se planira uvesti imunosupresivna terapija, kao i u davatelja tkiva i organa.

Klinička obilježja bolesti u naših bolesnika ukazuju na opravdanost provođenja parazitološke dijagnostike u bolesnika s eozinofilijom u perifernoj krvi te u bolesnika s kroničnim nespecifičnim kožnim osipima. Učestalost i stopa smrti od hiperinfekcije u naših bolesnika sa strongiloidozom je u skladu s rezultatima drugih studija.

S obzirom na osjetljivost od 80,7%, u zemljama u kojima molekularna dijagnostika strongiloidoze nije dostupna, od direktnih dijagnostičkih metoda može se preporučiti pregled uzoraka stolice nakon saliničke provokacije, a u bolesnika s teškim simptomima hiperinfekcije rani mikroskopski pregled aspirata duodenuma ili bronha, bioptata sluznice probavnog sustava ili drugih bioloških materijala.

## 10 Zahvale

Najveću zahvalu dugujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mirjani Balen Topić koja je uložila mnogo vremena, truda i strpljenja kako bismo ostvarili ovo istraživanje.

Zahvaljujem također doc. dr. sc. Mariju Svibenu na ustupljenim podacima iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Zahvalu upućujem i svojoj obitelji koja mi je nesebično pružala podršku i ohrabrenje tokom cijelog studija.

## 11 Literatura

1. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, Vounatsou P, Odermatt P. (2013) *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS neglected tropical diseases* 7(7), e2288.
2. Jones JM, Hill C, Briggs G, Gray E, Handali S, McAuliffe I, Montgomery S, Komatsu K, Adams L (2016) Notes from the Field: Strongyloidiasis at a Long-Term-Care Facility for the Developmentally Disabled – Arizona, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:608-609.
3. Kim JH, Kim DS, Yoon YK, Sohn JW, Kim MJ (2016) Donor-Derived Strongyloidiasis Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Review and Pooled Analysis. *Transplant Proc.* 48(7):2442-2449.
4. Page W, Judd JA, Bradbury RS (2018) The Unique Life Cycle of *Strongyloides stercoralis* and Implications for Public Health Action. *Trop Med Infect* 3(2):53.
5. Genta RM, Weesner R, Douce RW, Huitger-O'Connor T, Walzer PD (1987) Strongyloidiasis in US veterans of the Vietnam and other wars. *JAMA.* 258:49-52.
6. *BMJ* 2013;347:f4610
7. Requena-Méndez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Muñoz J (2013) The Laboratory Diagnosis and Follow Up of Strongyloidiasis: A Systematic Review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(1), e2002.
8. Forrer A, Khieu V, Schär F, Hattendorf J, Marti H, Neumayr A, Char MC, Hatz C, Muth S, Odermatt P (2017) *Strongyloides stercoralis* is associated with significant morbidity in rural Cambodia, including stunting in children. *PLoS Negl Trop Dis* 11(10):e0005685
9. Sen P, Gil C, Estrellas B, Middleton JR. (1995) Corticosteroid-induced asthma: a manifestation of limited hyperinfection syndrome due to *Strongyloides stercoralis*. *South Med J.* 88(9):923-7
10. Dunlap NE, Shin MS, Polt SS, Ho KJ (1984) Strongyloidiasis manifested as asthma. *South Med J.* Jan;77(1):77-8.

11. Tamarozzi F, Martello E, Giorli G, Fittipaldo A, Staffolani S, Montresor A, Bisoffi Z, Buonfrate D (2019) Morbidity Associated with Chronic *Strongyloides stercoralis* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg* 100(6):1305-1311.
12. Grove DI (1980) Strongyloidiasis in Allied ex-prisoners of war in south-east Asia. *Br Med J* 280(6214):598-601.
13. Krolewiecki A, Nutman TB (2019) Strongyloidiasis A Neglected Tropical Disease. *Infect Dis Clin North Am* 33(1):135-151.
14. Balen Topić M, Čučković-Čavka S, Brinar M, Kalauz M, Škrlec I, Majerović M (2018) Terminal ileum resection as a trigger for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and ensuing serial sepsis in a 37-year-old patient with complicated Crohns disease: a case report. *Z Gastroenterol* 56(4):380-383.
15. Ghoshal UC, Ghoshal U, Jain M, Kumar A, Aggarwal R, Misra A, Ayyagari A, Naik SR (2002) *Strongyloides stercoralis* infestation associated with septicemia due to intestinal transmural migration of bacteria. *J Gastroenterol Hepatol* 17(12):1331.
16. Arsić-Arsenijević V, Dzamić A, Dzamić Z, Milobratović D, Tomić D (2005) Fatal *Strongyloides stercoralis* infection in a young woman with lupus glomerulonephritis. *J Nephrol* 18(6):787.
17. Lam CS, Tong MK, Chan KM, Siu YP (2006) Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25(1):14.
18. Kazura J (2004) Nematode infections. U: Goldman L, Ausiello D (Ur.) *Cecil textBook of medicine*. 22nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, str. 2112-8.
19. Shields AM, Goderya R, Atta M, Sinha P (2014) *Strongyloides stercoralis* hyperinfection presenting as subacute small bowel obstruction following immunosuppressive chemotherapy for multiple myeloma. *BMJ Case Rep* 2014:bcr2013202234
20. Romero-Cabello R, Villagroy Gómez J, Hernández González M, Romero Feregrino R (2012) Hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*. *BMJ Case Rep* 2012:bcr2012006819
21. Lin AL, Kessimian N, Benditt JO (1995) Restrictive pulmonary disease due to interlobular septal fibrosis associated with disseminated infection by *Strongyloides stercoralis*. *Am J Respir Crit Care Med* 151(1):205.



22. Newberry AM, Williams DN, Stauffer WM, Boulware DR, Hendel-Paterson BR, Walker PF (2005) Strongyloides hyperinfection presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis. *Chest* 128(5):3681.
23. Nwokolo C, Imohiosen EA (1973) Strongyloidiasis of respiratory tract presenting as "asthma". *Br Med J* 2(5859):153.
24. Bank DE, Grossman ME, Kohn SR, Rabinowitz AD (1990) The thumbprint sign: rapid diagnosis of disseminated strongyloidiasis. *J Am Acad Dermatol* 23(2 Pt 1):324–6.
25. Van Dellen RG, Maddox DE, Dutta EJ (2002) Masqueraders of angioedema and urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 88(1):10-14
26. Ly MN, Bethel SL, Usmani AS, Lambert DR (2003) Cutaneous Strongyloides stercoralis infection: an unusual presentation. *J Am Acad Dermatol* 49(2 Suppl Case Reports):S157
27. Ghosh K, Ghosh K (2007) Strongyloides stercoralis septicaemia following steroid therapy for eosinophilia: report of three cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101(11):1163.
28. Schad GA (1986) Cyclosporine may eliminate the threat of overwhelming strongyloidiasis in immunosuppressed patients. *J Infect Dis* 153:178.
29. Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. (2006) Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clinical and molecular allergy: CMA* 4:8. doi:10.1186/1476-7961-4-8
30. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Cinquini M, Cruciani M, Fittipaldo A, Giorli G, Gobbi F, Piubelli C, Bisoffi Z (2018) Accuracy of molecularbiology techniques for the diagnosis of Strongyloides stercoralis infection-A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 12(2):e0006229.
31. van Doorn HR, Koelewijn R, Hofwegen H, Gilis H, Wetsteyn JC, Wismans PJ, Sarfati C, Vervoort T, van Gool T (2007) Use of enzyme-linked immunosorbent assay and dipstick assay for detection of Strongyloides stercoralis infection in humans. *J Clin Microbiol* 45(2):438.
32. Bon B, Houze S, Talabani H, Magne D, Belkadi G, Develoux M, Senghor Y, Chandenier J, Ancelle T, Hennequin C (2010) Evaluation of a Rapid Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Strongyloidiasis *J Clin Microbiol* 48(5): 1716–1719.

33. Bisoffi Z, Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, Albonico M, Gobbo M, Bonafini S, Angheben A, Requena-Mendez A, Muñoz J, Nutman TB. Diagnostic accuracy of five serologic tests for *Strongyloides stercoralis* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2014 8(1):e2640.
34. Huaman, M. C., Sato, Y., Aguilar, J. L., Terashima, A., Guerra, H., Gotuzzo, E., & Kanbara, H. (2003). Gelatin particle indirect agglutination and enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of strongyloidiasis using *Strongyloides venezuelensis* antigen. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 97(5), 535–538.
35. Abdul-Fattah MM, Nasr ME, Yousef SM, Ibraheem MI, Abdul-Wahhab SE, Soliman HM (1995) Efficacy of ELISA in diagnosis of strongyloidiasis among the immune-compromised patients. *J Egypt Soc Parasitol.* 25(2):491-8.
36. Thompson BF, Fry LC, Wells CD, Olmos M, Lee DH, Lazenby AJ, Mönkemüller KE (2004) The spectrum of GI strongyloidiasis: an endoscopic-pathologic study. *Gastrointest Endosc* 59(7):906.
37. Qu Z, Kundu UR, Abadeer RA, Wanger A (2009) *Strongyloides colitis* is a lethal mimic of ulcerative colitis: the key morphologic differential diagnosis. *Hum Pathol* 40(4):572.
38. Zaha O, Hirata T, Kinjo F, Saito A, Fukuhara H (2002) Efficacy of ivermectin for chronic strongyloidiasis: two single doses given 2 weeks apart. *J Infect Chemother* 8(1):94.
39. Muennig P, Pallin D, Challah C, Khan K (2004) The cost-effectiveness of ivermectin vs. albendazole in the presumptive treatment of strongyloidiasis in immigrants to the United States. *Epidemiol Infect* 132(6):1055.
40. Barda B, Sayasone S, Phongluxa K, Xayavong S, Keoduangsy K, Odermatt P, Puchkov M, Huwyler J, Hattendorf J, Keiser J (2017) Efficacy of Moxidectin Versus Ivermectin Against *Strongyloides stercoralis* Infections: A Randomized, Controlled Noninferiority Trial. *Clin Infect Dis* 65(2):276.
41. Barrett J, Broderick C, Soulsby H, Wade P, Newsholme W (2016) Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe *Strongyloides stercoralis* infection: two case reports and a discussion of the literature. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jan;71(1):220-5
42. Tarr PE, Miele PS, Peregoy KS, Smith MA, Neva FA, Lucey DR (2003) Case report: Rectal administration of ivermectin to a patient with *Strongyloides* hyperinfection syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 68(4):453.

43. Marty FM, Lowry CM, Rodriguez M, Milner DA, Pieciak WS, Sinha A, Fleckenstein L, Baden LR (2005) Treatment of human disseminated strongyloidiasis with a parenteral veterinary formulation of ivermectin. *Clin Infect Dis* 41(1):e5.
44. Buonfrate D, Baldissera M, Abrescia F, Bassetti M, Caramaschi G, Giobbia M, Mascarello M, Rodari P, Scattolo N, Napoletano G, Bisoffi Z, CCM Strongyloides Study Group (2016) Epidemiology of *Strongyloides stercoralis* in northern Italy: results of a multicentre case-control study. *Euro Surveill* 21(31):30310.
45. Miskovic R, Plavsic A, Bolpacić J, Raskovic S, Ranin J, Bogić M. (2018) Severe strongyloidiasis and systemic vasculitis: comorbidity, association or both? Case-based review. *Rheumatol Int* 38(12):2315-2321.
46. Janković S, Nikolić M, Simović A, Vujić A (2016) Henoch-Schönlein purpura associated with *Strongyloides stercoralis* infection. *Vojnosanit Pregl* 73(5):491- 5.
47. Suvajdzic N, Kranjčić-Zec I, Jovanović V, Popović D, Colović M (1999) Fatal strongyloidosis following corticosteroid therapy in a patient with chronic idiopathic thrombocytopenia. *Haematologia (Budap)* 29(4):323- 6.
48. Božikov V, Dzebro S, Seidl K, Dominis M, Zambal Z, Skrabalo Z (1996) Fatal "overwhelming" strongyloidiasis in an immunosuppressed patient. *Lijec Vjesn* 118(1-2):23-6.
49. Martinez-Perez A, Lopez-Velez R (2015) Is Strongyloidiasis Endemic in Spain? *PLoS Negl Trop Dis* 9(2): e0003482
50. Valerio L, Roure S, Fernández-Rivas G, Basile L, Martínez-Cuevas O, Ballesteros ÁL, Ramos X, Sabrià M; North Metropolitan Working Group on Imported Diseases (2013) *Strongyloides stercoralis*, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003-2012. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 107(8):465-70.
51. González A, Gallo M, Valls ME, Muñoz J, Puyol L, Pinazo MJ, Mas J, Gascon J (2010) Clinical and epidemiological features of 33 imported *Strongyloides stercoralis* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 104(9):613-6.

52. Corti M, Villafañe MF, Trione N, Risso D, Abuín JC, Palmieri O (2011) Infection due to *Strongyloides stercoralis*: epidemiological, clinical, diagnosis findings and outcome in 30 patients. *Rev Chilena Infectol* 28(3):217-22.
53. Igra-Siegman Y, Kapila R, Sen P, Kaminski ZC, Louria DB (1981) Syndrome of hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*. *Rev Infect Dis* 3(3):397-407.
54. Fardet L, Génèreau T, Poirot JL, Guidet B, Kettaneh A, Cabane J (2007) Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. *J Infect* 54:18–27.
55. Dora Buonfrate, Ana Requena-Mendez, Andrea Angheben, Jose Muñoz, Federico Gobbi, Jef Van Den Ende, and Zeno Bisoffi (2013) Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis* 13:78.
56. Martinez-Perez A, Roure Díez S, Belhassen-Garcia M, Torrús-Tendero D, Perez-Arellano JL, Cabezas T, Soler C, Díaz-Menéndez M, Navarro M, Treviño B, Salvador F; Soil-Transmitted Helminths' Study Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI) (2018) Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *PLoS Negl Trop Dis* 12(2):e0006272.
57. Requena-Méndez A, Buonfrate D, Gomez-Junyent J, Zammarchi L, Bisoffi Z, Muñoz J (2017) Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries. *Am J Trop Med Hyg* 97(3):645-652.
58. La Hoz RM, Morris MI; AST Infectious Diseases Community of Practice. Intestinal Parasites including *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Giardia*, & *Microsporidia*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides*, *Schistosomiasis*, & *Echinococcus*: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice (2019) *Clin Transplant* 30:e13618.
59. Barroso M, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Bosch-Nicolau P, Molina I (2019) *Strongyloides stercoralis* infection: A systematic review of endemic cases in Spain. *PLoS Negl Trop Dis* 13(3): e0007230
60. Campo Polanco L, Gutiérrez LA, Cardona Arias J (2013) Diagnosis of *Strongyloides Stercoralis* infection: meta-analysis on evaluation of conventional parasitological methods (1980-2013). *Rev Esp Salud Publica* 88(5):581-600.
61. Siddiqui AA, Berk SL (2001) Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis* 33(7):1040-7.
62. Nielsen PB, Mojon M (1987) Improved diagnosis of *strongyloides stercoralis* by seven consecutive stool specimens. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 263(4):616-8.

63. Sudarshi S, Stümpfle R, Armstrong M, Ellman T, Parton S, Krishnan P, Chiodini PL, Whitty CJ (2003) Clinical presentation and diagnostic sensitivity of laboratory tests for *Strongyloides stercoralis* in travellers compared with immigrants in a non-endemic country. *Trop Med Int Health* 8(8):728-32.
64. Abrescia FF, Falda A, Caramaschi G, Scalzini A, Gobbi F, Angheben A, Gobbo M, Schiavon R, Rovere P, Bisoffi Z (2009) Reemergence of strongyloidiasis, northern Italy. *Emerg Infect Dis* 15(9):1531-3.
65. Loutfy MR, Wilson M, Keystone JS, Kain KC (2002) Serology and eosinophil count in the diagnosis and management of strongyloidiasis in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 66(6):749-52.
66. Naidu P, Yanow SK, Kowalewska-Grochowska KT (2013) Eosinophilia: A poor predictor of *Strongyloides* infection in refugees. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 24(2):93-6.
67. Elzein FE, Alsaeed M, Ballool S, Attia A (2016) *Strongyloides* Hyperinfection Syndrome Combined with Cytomegalovirus Infection. *Case Rep Transplant* 2016:1786265.
68. Ganesh S, Cruz RJ Jr (2011) Strongyloidiasis: a multifaceted disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 7:194–196.
69. Requena-Mendez A, Buonfrate D, Bisoffi Z, Muñoz Gutiérrez J (2014) Advances in the Diagnosis of Human Strongyloidiasis. *Curr Trop Med Rep* 1(4):207.
70. Arbeitsmedizin BAuA (2017) Merkblatt zur BK Nr. 3103:Wurmkrankheit der Bergleute, verursacht durch *Ankylostoma duodenale* oder *Strongyloides stercoralis*. Available from: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/Merkblaetter.html> Accessed on: June 13, 2019
71. Angheben A, Mistretta M, Gobbo M, Bonafini S, Iacovazzi T, Sepe A, Gobbi F, Marocco S, Rossanese A, Bisoffi Z (2011) Acute strongyloidiasis in Italian tourists returning from Southeast Asia. *J Travel Med* 18(2):138-40.
72. Ajibola Alabi, Andrea K. Boggild, Ari Bitnun (2017) Acute strongyloidiasis in a child recently returned from vacation in Cuba. *CMAJ* 189(46): E1416–E1420.
73. Freedman DO (1991) Experimental infection of human subject with *Strongyloides* species. *Rev Infect Dis* 13:1221–1226.
74. Datry A, Hilmarisdottir I, Mayorga-Sagastume R, Lyagoubi M, Gaxotte P, Biligui S, Chodakewitz J, Neu D, Danis M, Gentilini M (1994) Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88(3):344-5.

75. Igual-Adell R, Oltra-Alcaraz C, Soler-Company E, Sánchez-Sánchez P, Matogo-Oyana J, Rodríguez-Calabuig D (2004) Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 5(12):2615.
76. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, White AC Jr, Terashima A, Samalvides F, Pérez-Molina JA, Plana MN (2016) Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 1:CD007745.

## 12 Životopis

Ena Marjanović je rođena 28. ožujka 1995. u Schwäbisch Gmündu, u Njemačkoj. Pohađala je Osnovnu školu u Strahonincu i Opću gimnaziju u Čakovcu, a 2013. godine je upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Akademске godine 2017./18. dobila je Dekanovu nagradu za uspjeh. U rujnu 2018. je odradila studentsku praksu u Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, na odjelu za hematologiju. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu.